[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli].

SULLE NEOFORMAZIONI PRODOTTE DAI BLASTOMICETI PATOGENI E DALLE LORO TOSSINE

Prof. G. GALEOTTI.

Estratto dallo Sperimentale (Archivio di Biologia normale e patologica)
Anno LXV - Fasc. V-VI — Settembre-Dicembre, 1911.

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli].

SULLE NEOFORMAZIONI
PRODOTTE DAI BLASTOMICETI PATOGENI E DALLE LORO TOSSINE

Prof. G. GALEOTTI.

Le ricerche sperimentali, che sotto questo titolo furono pubblicate da me e da *Pentimalli* (*Centr. f. Bakt.*, Vol. 56, pag. 312), sono state oggetto di alcune critiche, delle quali, in generale, ho avuto notizia o per lettera o in amichevoli discussioni verbali. In egual modo, per lettera o a voce, mi son giunte anche opinioni favorevoli e conferme al nostro lavoro.

Perciò su tale discussione, che riguarda un argomento assai importante, mi sembra non inopportuno pubblicare la breve nota presente, e comincierò anzitutto col riferire le autorevoli parole d'uno dei più illustri nostri patologi, del Prof. *Pio Foà*, al quale sono lieto di esprimere quì i miei più sinceri ringraziamenti per la cortesia, con cui volle esaminare alcuni dei nostri preparati. Il prof. *Foà*, nel febbraio u. s. così mi scriveva: « *Grazie vivissime* « *dei suoi bei preparati. L'atipia epiteliale è fuori contestazione* « *e che ciò non significhi cancro e che cancro possa sorgere, quando* « *siano colpiti epiteli originariamente predisposti, mi pare che, allo* « *stato delle cose, sia la più ragionevole delle interpetrazioni e* « *delle ipotesi. Non ho studiato a fondo la mucosa dello stomaco* « *di topo normale, ma i suoi preparati di altri organi parlano* « *chiaro* ».

Le critiche, che per le stampe ci furono rivolte, si trovano, per quanto mi è noto, soltanto in un lavoro del prof. *Fichera* [1]. Questa pubblicazione tratta dei recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi e, per quello che riguarda il lavoro pubblicato da me e da *Pentimalli*, non è una nota polemica o critica, ma è semplicemente una sentenza di Corte di Cassazione, e quindi, come tale, ha un valore conclusivo e definitivo e sovrasta ad ogni argomento.

Ma se è opportuno nella procedura delle Corti supreme, di giudicare sugli atti e sui documenti dei processi e non sulle testimonianze immediate e reali di cose e di fatti, sembra strano che, nel campo delle scienze sperimentali, si possano formulare conclusioni sulla sola base dei protocolli pubblicati, cioè su notizie che, per la necessità della concisione, sono sempre scarse ed insufficienti. Il prof. *Fichera* non ha controllato sperimentalmente alcuna delle nostre ricerche, ma si è limitato ad analizzare le brevi relazioni, che noi abbiamo scritto sui principali nostri esperimenti, e da ciò viene a conclusioni diametralmente opposte alle nostre. Ora, anche ammettendo, che chi fa questo lavoro di revisione abbia maggior acume e più sicura scienza dello sperimentatore, pur si converrà, che son forse più accettabili le conclusioni, formulate dopo una lunga serie di esperimenti seguiti in tutte le loro fasi, dopo un esame accurato di preparati microscopici in grandissima quantità, che le conclusioni a cui giunge, chi si basa soltanto sulla lettura di un protocollo di esperimenti e su alcune poche microfotografie, che purtroppo riuscirono infelicissime.

Non si tratta dunque, nella pubblicazione del prof. *Fichera*, di critiche basate su dati di fatto, ma di asserzioni gratuite, le quali non meriterebbero di esser prese in considerazione [2]. Così, in-

---

(1) FICHERA, Policlinico, Sez. Chir., Fasc. 3, 1911; Tumori. (Archivio bimestrale fondato da G. Fichera), Anno I, fasc. I, 1911.

(2) Non posso però lasciar passare un periodo della pubblicazione del professor *Fichera*, il quale sembra mettere in dubbio la sincerità dei protocolli sperimentali da me e da *Pentimalli* pubblicati. Il prof. *Fichera* scrive: « Gli esperimenti furono compiuti su 27 cani e 48 ratti. Ciò si desume dal « lavoro, *il cui esame dà quattro ratti in più* di quelli segnati nella tabella « riassuntiva annessa, nella quale per la settima serie appaiono 4 ratti in- « vece degli 8 indicati nel testo ». La spiegazione di ciò è molto semplice. La tabella pubblicata nel nostro lavoro, è una tabella dei risultati necroscopici; ora i 4 ratti che mancano nella tabella sono quelli che erano rimasti ancora

vero, avrei fatto, se persone ancor più autorevoli del prof. *Fichera* non mi avessero, come ho detto in principio, o per lettera o verbalmente, espresso alcuni dubbi sulla interpetrazione dei reperti da me e da *Pentimalli* ottenuti, e precisamente su ciò, che noi chiamammo *neoformazione adenomatosa del duodeno* in un cane e *neoformazioni metaplastiche della mucosa stomacale* dei ratti.

Di questi due argomenti adesso brevemente mi occuperò, e aggiungerò infine alcune parole su di un terzo, per quanto non considerato dal prof. *Fichera*.

A. Neoformazione adenomatosa nel duodeno di cane.

La sentenza del prof. *Fichera* in tal riguardo è semplicemente questa: che ciò che noi abbiamo preso per una neoformazione adenomatosa del duodeno, non è altro che un *nido di ghiandole del Brunner*, e aggiunge poi cortesemente, per spiegarci come noi siamo caduti in un errore così straordinario (che sarebbe imperdonabile in uno studente di anatomia), che su questo nido di ghiandole « venne richiamata l'attenzione 1 volta su 27 casi per l'accidentale « ulcerazione ivi esistente ». Questa affermazione non meriterebbe risposta, ma tuttavia, per le ragioni sovra enunciate, credo opportuno esporre i seguenti argomenti, i quali mi sembra possano persuadere il lettore, che non si tratta di un nido di ghiandole del *Brunner*.

1.° Mentre le ghiandole del *Brunner* sono formate da tubi sottili, ramificati e flessuosi, che alla sezione somigliano ad acini, riuniti in lobuli rotondeggianti di uniforme grandezza, la neoformazione da noi studiata è costituita da lunghi tubi, che spesso hanno apparenza cistica. Per persuadersi della differenza nella struttura di questi tessuti, basta confrontare le figure del *Kuczynski* (1),

---

in vita, per ulteriori osservazioni, all'epoca in cui scrivemmo il lavoro. Infatti, alla fine della descrizione degli esperimenti della serie settima (*Centr. f. Bakt.*, vol. 56, pag. 319, linea 11ª) noi scrivevamo: « Die anderen weissen Ratten sind noch am Leben ». Se il prof. *Fichera* avesse letto intieramente il nostro lavoro, si sarebbe risparmiato il periodo sovra riportato.

(1) Kuczynski, *Beitrag zur Histologie der Brunnerschen Drüsen.* (Intern. Monat. f. Anat. u. Phys., Vol 7, 1890).
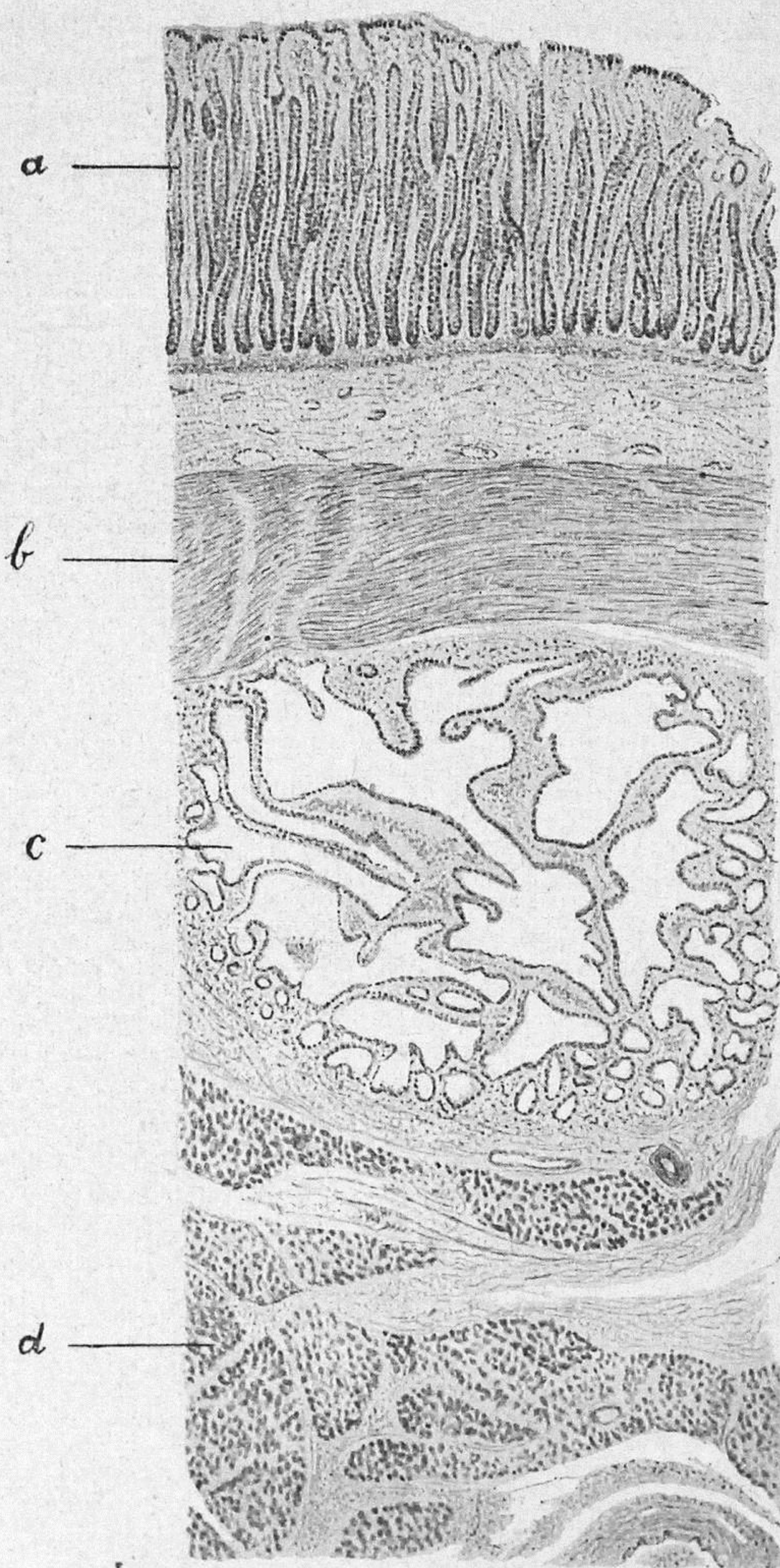
FIGURA 1. — Sezione di un pezzo di duodeno e di pancreas del cane n. 18, I serie (V. Centr. f. Bakt, vol. 56, pag. 312). (Oc. 2, Obb. 1, lunghezza del tubo, 16. Koritzka. Camera lucida Abbè). *a*, mucosa duodenale normale; *b*, tunica muscolare del duodeno; *c*, neoformazione adenomatosa; *d*, pancreas.

e dell'*Anile* [1] (che ha scritto la più bella ed ampia memoria sull'argomento) con la microfotografia n. 1, pubblicata nel *Centralblatt* (l. c.).

2.° Mentre le dimensioni di un nido di ghiandole del *Brunner* sono di 600–800 micro-millimetri [2], la neoformazione da noi osservata aveva in certi punti le dimensioni di mezzo centimetro, ed è stata seguita per più di 800 sezioni [3].

3.° Che mentre il connettivo, che si interpone fra i lobuli ghiandolari e la parete muscolare dell'intestino, è un connettivo rado ed areolare, il connettivo intorno alla neoformazione adenomatosa è denso, come di origine infiammatoria, e infiltrato di cellule migratrici.

4.° *Che mentre le ghiandole del Brunner sono localizzate al di sotto della mucosa o della muscolaris mucosae, e, anche dove l'accumulo ghiandolare è più considerevole, la muscolare dell'intestino rimane separata dai fondi ghiandolari, per mezzo di una zona abbastanza larga di connettivo (Anile), la neoformazione adenomatosa rompe le tuniche muscolari del duodeno, passa al di fuori del duodeno stesso, e viene a trovarsi in contatto col pancreas.* Ciò è stato da noi ultimamente riscontrato facendo ulteriori sezioni del pezzo già imparaffinato. Uno sguardo alla figura 1 basta per persuadere di ciò. Questa è stata riprodotta da una sezione del duodeno, in un punto in cui ad esso aderisce il pancreas, e un po' più lontano dalla ulcerazione. In *a* è la mucosa duodenale, in *b* la tunica muscolare, in *c* la neoformazione adenomatosa, in *d* il pancreas. Giudichi il lettore se il tessuto adenomatoso in *c* può esser preso per una ghiandola del *Brunner*, tenendo conto che, *se prima questo tessuto, con le identiche caratteristiche, è situato immediatamente sotto la mucosa*, passa poi al di fuori della muscolatura duodenale. Questo passaggio si può seguire in varie sezioni.

---

(1) Anile, *Le ghiandole duodenali o del Brunner*. Napoli, Gennaro e Morano 1903.

(2) Queste dimensioni mi sono resultate da misurazioni fatte oltre che sui nostri preparati anche su quelli che gentilmente il prof. *Anile* mi ha favorito.

(3) Di queste 800 sezioni se ne colorava una su venti.

5.° *Che, in alcune sezioni, accanto alla neoformazione adenomatosa, si vedono le ghiandole del Brunner benissimo riconoscibili e assai diverse dalla neoformazione.*

B. Neoformazioni metaplastiche della mucosa stomacale dei ratti.

Per riguardo alla metaplasia, che con *Pentimalli* ho osservato nello stomaco di ratti, trattati con tossine blastomicetiche, il professor *Fichera* ha pronunziato la seguente sentenza:

« Per tutti questi fatti considero la metaplasia nelle indicate « regioni dello stomaco di ratto, illustrata da *Galeotti* e *Pentimalli*, « come una normale struttura di quel viscere ». (*Policlinico* 1911, fasc. 3 pag. 140. *Tumori.* Archivio bimestrale fondato da *G. Fichera*, pag. 29).

Non riporterò quì i *considerando* di questa sentenza: per chi abbia visto i nostri preparati, la evidenza di una struttura *anormale* è indiscutibile.

Per chi legge, basteranno, io credo, i seguenti argomenti e il disegno riprodotto nella figura 2.

1.° All'esame macroscopico dello stomaco, nell'animale appena morto, si può ben distinguere se la mucosa è normale, o no. Le metaplasie furono sempre osservate in corrispondenza dei punti, in cui si trovavano palesi alterazioni in forma di rigonfiamenti crateriformi, ulcerosi, ben diversi dai cordoni, che distinguono le due porzioni dello stomaco del ratto.

2.° Nel ratto n. 19 (serie IV) dall'ulcerazione si era originata una gastrorragia, in seguito alla quale il ratto era morto.

3.° Nel ratto n. 25 (serie VI) la neoformazione metaplastica era situata ben lontano dalla regione ad epitelio piatto dello stomaco, era cioè situata nella grande curvatura, vicino al piloro.

4.° Si osservi il disegno della fig. 2, che rappresenta una porzione della parete dello stomaco del ratto n. 19. In *a* si vede, dalle due parti, la mucosa ghiandolare normale dello stomaco, la quale poi si prosegue nell'epitelio metaplastico piatto in *c*. In *d* si ha la vera neoformazione metaplastica, costituita da una mem-
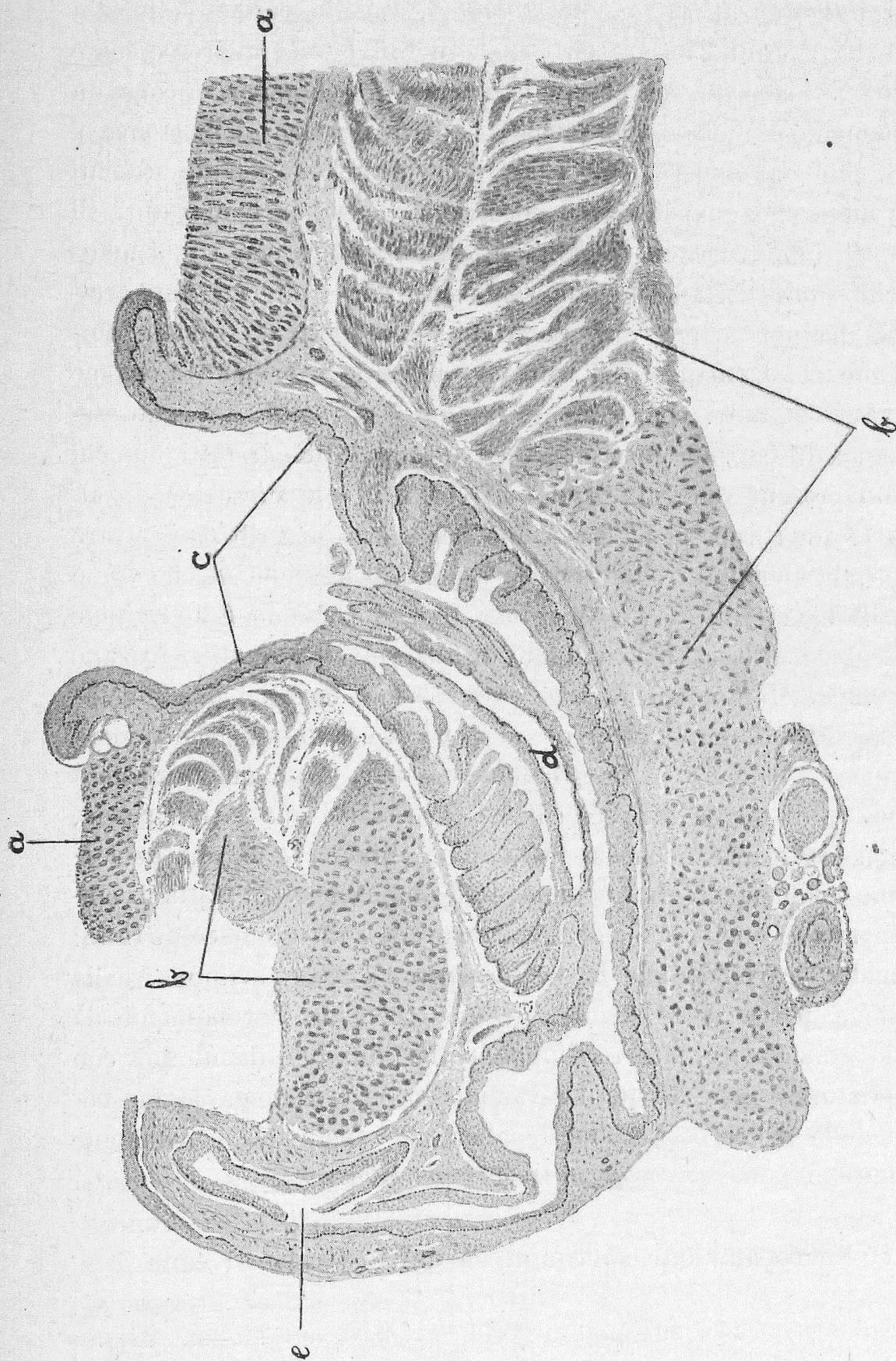
FIGURA 2. — Sezione della parete dello stomaco del ratto n. 19, IV serie (V. Centr. f. Bakt., vol. 56, pag. 314). (Oc. 1, Obb. 1, lunghezza del tubo 16. Koritzka, Camera lucida Abbè). *a*, *a*, mucosa stomacale ghiandolare normale; *b*, *b*, tuniche muscolari dello stomaco; *c*, metaplasia della mucosa (epitelio pavimentoso stratificato); *d*, cavità della neoformazione metaplastica nello spessore della muscolatura dello stomaco; *e*, porzione della neoformazione metaplastica che sporgeva sulla superficie esterna dello stomaco in forma di ciste.

brana di epitelio piatto, ricca di pieghe e di invaginazioni; *questa rompe ambedue gli strati muscolari b, b* della parete dello stomaco, e si continua in una cisti *e*, che nel preparato microscopico è ristretta e schiacciata, ma che nello stomaco fresco appariva come un rigonfiamento globulare, aderente alla superficie esterna dello stomaco.

Si può ora sinceramente pensare che tutto ciò non rappresenti niente altro che una struttura normale dello stomaco di ratto? Si potrà affermare, che ciò non ha nulla da vedere con i blastomiceti, che simili metaplasie non sono altro che malformazioni accidentali, ma non si può dire certo che tali reperti si trovino abitualmente nello stomaco dei ratti. E questa affermazione è per me suffragata dal fatto, che, tanto io quanto *Pentimalli*, abbiamo esaminato accuratamente lo stomaco di una quantità di ratti bianchi che non presentavano alterazioni di sorta, o solo alterazioni in altre parti del corpo, e, ad eccezione dei 4 casi descritti nel nostro lavoro, non abbiamo trovato mai le lesioni macroscopiche, che erano così chiare nei ratti sovra ricordati. Inoltre abbiamo fatto l'esame necroscopico di circa un centinaio di ratti selvatici, quali si trovano nell'isola di Montecristo (animali gentilmente fornitici dal Comandante Amedeo Longobardi), con lo scopo di cercare qualche tumore spontaneo, e neppure in questi abbiamo mai visto malformazioni del genere di quella ora descritta. È necessario che io qui ripeta, che non credo affatto che si tratti di un tumore o di una neoformazione ad elementi di tipo nuovo od anaplastico. Si tratta di epiteli identici a quelli della porzione cardiale dello stomaco di ratto; l'anomalia proviene dalla loro situazione e dal loro sviluppo: dalla situazione, perchè si trovano in regioni occupate normalmente da epitelio ghiandolare; dallo sviluppo, perchè formano membrane con pieghettature e cisti, le quali invadono anche e rompono la muscolatura dello stomaco. Per queste alterazioni è dunque conveniente ed adatto il nome di *neoformazioni metaplastiche*.

C. Neoformazione sarcomatosa del testicolo di cane.

Sul terzo caso, sul quale il prof. *Fichera* non ha sentenziato, mi piace di riprodurre il giudizio di due colleghi. Si tratta del cane n. 43 (serie 3ª — iniezione di liquidi culturali *sterili*).

Il dott. *Pentimalli*, avendo osservato che i nostri preparati somigliavano straordinariamente ai disegni di un tumore del testicolo descritto dal prof. *Fiori*, chiese a lui alcuni suoi preparati e gliene inviò dei nostri. Il confronto, che noi facemmo, ci persuase subito della grande somiglianza dei due tessuti.

Il prof. *Fiori* poi scriveva al dott. *Pentimalli*.

« Ho esaminato i preparati da Lei tanto gentilmente favori-
« timi, e la impressione mia sarebbe la seguente: Una parte del
« tessuto, rappresentato nella sezione, ha sorprendenti punti di con-
« tatto con il tumore da me descritto. Giacchè, se non erro, il
« suo preparato consta di due parti: 1° di una più ristretta, ad
« occhio nudo ben distinguibile, perchè di aspetto quasi spugnoso, e
« con i caratteri microscopici dell'*angioendotelioma;* 2° di una, più
« estesa, con tessuto vascolare meno sviluppato, composta di ele-
« menti rotondeggianti, avvicinati in gruppi cordoniformi, con
« tenue tessuto di sostegno. È questa seconda parte che trovo molto
« rassomigliante alla neoformazione mia; solo in questa da me de-
« scritta troverei le cellule più a tipo epitelioide, a nuclei più grossi
« e protoplasma alquanto meglio delineato, più evidentemente ordi-
« nate in cordoni intermezzati da vasi capillari. Ma, astraendo da
« queste poche differenze, che potrebbero anche dipendere dalla di-
« versità degli animali (cane e uomo), io direi la rassomiglianza
« perfetta ».

In un poscritto poi aggiunge che, avendo avuto l'opportunità di sentire il parere del prof. *Vassale*, questi convenne completamente nella perfetta somiglianza delle due neoformazioni.

*
* *

Tornando alla pubblicazione del prof. *Fichera*, dirò soltanto che mi sarebbe assai facile ribattere con altri argomenti le obbiezioni, che egli ha rivolte alla interpretazione dei nostri reperti sulle neoformazioni della mucosa bronchiale, sulle neoformazioni epiteliali della vescica e del pene ecc., ma non mi sembra che ne valga la pena, molto più che, avendo in corso altre ricerche, ci riserbiamo, *Pentimalli* ed io, di tornare sull'argomento, pubblicando i risultati di queste nuove ricerche. Intanto posso dire, che in una serie di *sei* galline, trattate con un nuovo preparato di endotossina blasto-

micetica, *cinque* hanno mostrato chiare e grandi neoformazioni, di cui alcune di natura sicuramente epiteliale.

*
* *

Le conclusioni, a cui posso ora giungere, considerando anche gli ultimi nostri reperti sperimentali, non differiscono essenzialmente da quelle esposte nel primo lavoro, fatto in collaborazione con *Pentimalli.* Solo si può adesso accentuare il fatto, espresso prima in forma riservata, che *non è lecito stabilire alcun nesso eziologico specifico tra blastomiceti e tumori maligni*, poichè, le neoformazioni di natura mesenchimale o epiteliale, che si producono per azione di certi blastomiceti o delle loro endotossine, non hanno, in genere, i caratteri di veri tumori. Certo è, che i nucleoproteidi blastomicetici sono capaci di stimolare alcune cellule a proliferazioni attive, e talvolta atipiche, da cui spesso possono provenire quelle metaplasie, che abbiamo anche avuto campo di esaminare.

È lecito porre questa ipotesi in correlazione con alcune moderne opinioni sulle influenze, che prodotti cellulari specifici possono esercitare sull'attività e sul modo di sviluppo degli elementi istologici dei tessuti. Ricordo anzi, a questo proposito, che fui io uno dei primi a trattare questo argomento, formulando una ipotesi che chiamai della *pangenesi cellulare chimica*, per spiegare alcuni fenomeni di eredità (1). Idee consimili si seguono adesso per riguardo a certe neoformazioni o sviluppi anormali. Ora, non vi è niente di straordinario, che i nucleoproteidi blastomicetici possano, in modo somigliante, influenzare i tessuti degli organismi superiori e produrre in questi neoformazioni e metaplasie. Riguardo alla possibilità dello sviluppo di un vero tumore, non ho che da svolgere più nettamente il concetto contenuto nelle ultime righe del lavoro mio e di *Pentimalli,* e cioè che le tossine blastomicetiche possano risvegliare latenti tendenze cellulari alla formazione di tumori, possano, in altre parole, agire da *cause occasionali*, come è provato che avviene per altri agenti eziologici, quali i traumi, certi processi infiammatori, ecc., e anche in questo non vi è nulla di sorprendente e di nuovo.

---

(1) Galeotti, Pathologica, vol I, n. 16, 1909.